1936.

Pharmazeutische Chemie

Studien über die Acylierung von Arzneimitteln

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster

vorgelegt von

Hans Eikermann

aus Essen

DRUCK: HEINRICH PÖPPINGHAUS, O. H.-G., BOCHUM-LANGENDREER.

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 1936.

Dekan: Herr Prof. Dr. J. Trier.
Referent: Herr Prof. Dr. H. P. Kaufmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Allgemeiner Teil.

Die Einführung von Säureresten in pharmakologisch interessante Grundstoffe ist ein wertvolles Prinzip der Arzneimittelsynthese. Unter Erhaltung der physiologischen Grundeigenschaften gewinnen die Stammsubstanzen vielfach erst durch die eingeführten Acyle arzneilichen Wert und therapeutische Bedeutung. Wie zahlreiche Beispiele lehren, kann es dabei als besonders aussichtsreich gelten, allzu aktive Gruppen eines Moleküls durch Acylierung reversibel zu verschließen, d. h. derart, daß im Organismus eine Wiederaufspaltung erfolgt.

Unter dem Gesichtspunkt der Entgiftung sowie der bei der durchgreifenden Veränderung der chemischen und physikalischen Konstanten u. a. bewirkten Erhöhung der Stabilität des neuen Gesamtmoleküls haben H. P. Kaufmann und Mitarbeiter[1]) mannigfache Versuche unter Verwendung von Resten der verschiedensten Karbonsäuren unternommen.

Als Grundstoffe der Acylierung sind besonders Amino- und Hydroxylgruppen enthaltende Heilmittel geeignet. Die in Anologie zu den biologischen Entgiftungsreaktionen des Organismus oftmals erfolgreich vorgenommene Veresterung phenolischer Hydroxyle sowie der Verschluß freier Aminogruppen aromatischer Substanzen durch Acylierung wurde auch bei den nachstehenden Untersuchungen als Arbeitsmethodik beibehalten. Besondere Berücksichtigung fand die Einführung der Reste höhermolekularer Fettsäuren mit gerader Kette von 14 bis 18 Kohlenstoffatomen. Neben den wegen ihres Vorkommens in Nahrungsstoffen und Lipoiden biologisch bedeutsamsten Säuren, der Stearin- und Palmitinsäure, kamen die nächst niederen Homologen, die Myristin- und Laurinsäure, sowie in einem Falle auch die mit ihnen in den Fetten und Ölen stets vergesellschaftet vorkommende Ölsäure bei den Umsetzungen zur Anwendung.

Für die Heranziehung dieser höheren Fettsäuren zu den auf wirksame Verbesserungen vorhandener therapeutischer

---

1) S. u. a. Zeitschr. f. angew. Chem. **40**, 69 (1927) u. Dissert. E. Engelsing, Münster, 1934.

Möglichkeiten abzielenden Synthesen waren mehrere Gesichtspunkte maßgebend.

In erster Linie war durch die Einführung der Acylreste hochmolekularer Fettsäuren eine Erhöhung der Lipoidlöslichkeit der Grundstoffe beabsichtigt. Ist doch leichte Löslichkeit in Lipoiden gerade den wichtigsten und wirksamsten Pharmaka eigen [2]). Fränkel sagt hierzu [3]): „Es werden z. B. im Darm die lipoidlöslichen Stoffe viel leichter und schneller resorbiert, als die lipoidunlöslichen, und die Raschheit der Resorption steht im geraden Verhältnis zur Lipoidlöslichkeit." Solche Stoffe „diosmieren umso rascher und reichern sich in der Zelle umso mehr an," stellt auch Sabalitschka fest [4]), „je größer ihre Lipoidlöslichkeit und das damit meist symbate Molekulargewicht ist."

Die unter Herabsetzung der Hydratationstendenz erhöhte Lipoidlöslichkeit sowie die veränderte Oberflächenaktivität entscheiden außer über Resorption und Diffusion vor allem auch über die Adsorptionsfähigkeit, die Stoff-Verteilung und weitere Eigenschaften, die, sich gegenseitig beeinflussend, als physikochemische Gegebenheiten der Wirksubstanz die wesentliche Voraussetzung für die Auslösung des biologisch-therapeutischen Effektes sind.

Wenngleich wir über das Schicksal eines Arzneimittels im Organismus wenig wissen, dürfte der ausgeprägte Fettcharakter doch auch von ausschlaggebender Bedeutung für die Weiterleitung im lipoiden System sein, in dem diese Verbindungen, zufolge ihrer großen Haftfestigkeit länger als Gesamtmolekül kreisend, ihrer Eigenart entsprechende Wirkungen entfalten können.

In diesem Zusammenhang dürfte solchen die Fettkomponenten enthaltenden Verbindungen u. U. — d. h. wenn sie reaktionsfähige Atomgruppierungen aufweisen — eine gesteigerte innere Desinfektionswirkung im Sinne einer Chemotherapie zukommen, die nach der Definition ihres Schöpfers, Paul Ehrlich, die Heilung von Infektionskrankheiten durch systematisch-planvoll hergestellte Arzneistoffe zu erzielen sucht, welche die Krankheitserreger im infizierten Körper treffen, ohne ihn selbst wesentlich zu schädigen. Denn, da das Zustandekommen einer derartigen Wirkung nicht nur von dem chemischen Stoff selbst, sondern auch von den Mikroorganismen abhängig ist, und in neuerer Zeit das Studium der Chemie

---

2) Riesser-Taubmann, Arzneikunde und Arzneiverordnung, S. 39. Berlin: Urban-Schwarzenberg, 1935.

3) Die Arzneimittelsynthese, S. 34. Berlin: Julius Springer, 1927.

4) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **267**, 281 (1929).

des Lepraerregers oder der Tuberkelbazillen gelehrt hat[5]), daß letztere beispielsweise etwa 40% fett- und wachsartige Stoffe in ihrer Hülle gespeichert enthalten, dürfte die bewußte Angleichung eines chemotherapeutischen Mittels an den chemischen Aufbau der Krankheitserreger für ein therapeutisches Vorgehen besonders aussichtsreich sein. Können doch bestimmte, sonst mehr oder minder latente Gruppierungen im Molekül jetzt zu erhöhter spezifischer Reaktionsbereitschaft und Wirksamkeit gelangen.

In Übertragung der von H. P. Kaufmann bei von ihm synthetisierten, neuartigen, lipoidlöslichen Siliziumverbindungen entwickelten Gedankengänge[6]) erscheint es nicht ausgeschlossen, z. B. antiparasitär wirksame organische Arsenikalien unter Benutzung lipoidlöslicher Verbindungsformen besser an den Ort der Wirkung zu transportieren — dabei eine selektive, antimikrobe Wirkungssteigerung erzielend —, als es bei der Weiterleitung entsprechender wasserlöslicher Arsenverbindungen in wässerigen Gewebsflüssigkeiten der Fall sein dürfte.

Es scheint sich somit im Sinne einer chemotherapeutischen Aktivierung die Aussicht auf eine durch die Lipoidlöslichkeit hervorgerufene spezifische Affinität zu dem lipoidartigen Panzer der Mikroorganismen zu eröffnen.

Ob den z. T. auf Grund dieser und ähnlicher theoretischer Erwägungen synthetisierten Verbindungen mit den Acylresten höherer Fettsäuren derartige Fähigkeiten zukommen, läßt sich bei den derzeit noch sehr lückenhaften Kenntnissen von direkten Zusammenhängen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung nicht voraussagen.

So haftet unseren Überlegungen über die den therapeutischen Effekt beeinflussenden Löslichkeitsverschiebungen und sonstigen physikalisch-chemischen Veränderungen, sowie unserer Prognose über die Bedeutung der Einführung solch hoher Acyle in therapeutisch wertvolle Grundsubstanzen überhaupt zur Modifizierung ihres Wirkungsgrades wie ihrer spezifischen Wirkweise, ein hoher Grad von Unsicherheit an. Klarheit über die Frage nach dem Heilwert der neuen Verbindungen, d. h. über den Erfolg der Arbeitshypothese, vermag nur die tierexperimentelle und klinische Prüfung zu schaffen.

Wenngleich die neuen Fettsäure-Verbindungen in ihrer Wirkung den Grundstoffen ähnlich sein dürften, ist es durchaus möglich, daß insbesondere durch die Abwandlung der physikalischen Eigenschaften Änderungen zu Tage treten.

5) S. u. a. Dermat. Wschr. **84**, 290 und 487 (1927).
6) H. P. Kaufmann, Klin. Wschr. **40**, 1422 (1935).

Die antiseptisch wirksamen Ausgangsstoffe wurden in der Hoffnung in die Arbeit miteinbezogen, durch Einbau der langen Kette der Fettsäuren den Wirkungswert des Grundmoleküls günstig zu beeinflussen. In allen Fällen gewährleistet die große Haftfestigkeit der hohen Acylreste bei gesteigerter Resistenz gegenüber den abbauenden Kräften des Organismus eine erst allmählich einsetzende Aufspaltung und damit eine nicht unerwünschte protrahierte Wirkung der Stammsubstanz. Die dabei auftretenden freien Fettsäuren können durch die überall im Körper vertretenen esterbildenden Fermente jederzeit wieder zu neutralen Estern aufgebaut werden und damit zur Erhaltung der Konstanz der aktuellen Reaktion, die gerade an den Grenzflächen, d. h. den Orten des Stoffaustausches, wichtig ist, beitragen [7]). Die nachstehend beschriebenen neuen Fettsäure-Verbindungen zeigen, trotz Verschiedenheit der zu erwartenden pharmakologischen Wirkung, in ihrem physikalischen Verhalten weitgehende Übereinstimmung. Sie sind durchweg unlöslich in Wasser, besser löslich in Alkohol, lösen sich leicht (mit Ausnahme der Arylarsinsäuren) in organischen Lösungsmitteln und sämtlich in fetten Ölen. So ergeben sich mannigfaltige Löslichkeitsverhältnisse: von extrem guter Löslichkeit in Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Benzol und guter in Äther und Aceton über verhältnismäßige Schwerlöslichkeit in Alkohol bis zum anderen Extrem, der praktischen Unlöslichkeit in Wasser. Auch bestätigte sich innerhalb gewisser Grenzen der erwartete Gleichgang von abnehmender Länge der Fettkette und sinkendem Schmelzpunkt, die nicht schmelzenden Arsinsäurederivate ausgenommen.

Die für die Umsetzungen ausgewählten Ausgangsstoffe sind in folgende fünf Gruppen zusammengefaßt:

I. substituierte Benzoesäureester,
II. substituierte Salicylsäureester,
III. phenolische Arzneistoff-Derivate,
IV. Thiazol-Abkömmlinge und
V. aromatische Arsenverbindungen.

---

7) Inter dies, Mitt. d. chem. Fabr. Promonta G. m. b. H. Hamburg, 2, 7 (1935).

Spezieller Teil.

Den nachstehenden Versuchen, die die Einführung der Acylreste höherer Fettsäuren zum Gegenstand haben, sei die Darstellung der dabei verwandten Fettsäurechloride vorangsstellt.

Gegenüber den oft benutzten Chlorierungsmitteln Phosphorpentachlorid [8]) oder Phosphortrichlorid [9]) [10]) mit oder ohne Zusatz von Zinkchlorid [11]) wurde für die Bereitung sämtlicher Säurechloride grundsätzlich Thionylchlorid bevorzugt und nach einem Vorschlag von R. H. Clark und A. Bell [11]) auf 1 Mol Fettsäure stets 1,5 Mol Thionylchlorid angewandt. Letzteres wurde zuvor durch Destillation über wenig Dimethylanilin und Redestillation über Leinöl besonders gereinigt.

Bei Verwendung von reinsten Ausgangsstoffen wurde so ein reines Reaktionsprodukt erhalten, so daß, da Stearyl-, Palmityl- und Oleylchlorid nur unter Zersetzung destillierbar sind, in diesen Fällen auf eine weitere Reinigung verzichtet werden konnte. Die Anwendung von Katalysatoren oder indifferenten Lösungsmitteln bei der Darstellung der Säurechloride erübrigte sich.

Stearylchlorid.

Zu 85,2 g Stearinsäure wurden innerhalb einer Stunde 53,7 g Thionylchlorid getropft und dann die Reaktion durch allmähliches Erwärmen auf dem Wasserbade unterstützt. Bei Steigerung der Temperatur bis zum Siedepunkt des Thionylchlorids löste sich die Säure. Als nach 4stündigem Erhitzen am Rückflußkühler die Entwicklung der gasförmigen Reaktionsnebenprodukte aufhörte,

$$R \cdot COOH + SOCl_2 = R \cdot COCl + SO_2 + HCl,$$

wurde das überschüssige Thionylchlorid durch 2stündiges Erwärmen auf 100° im Vacuum unter Durchsaugen eines

8) B. **17**, 1378 (1884).
9) B. **31**, 2349 (1898).
10) Fettchem. Umsch. **42**, 27/29 (1935).
11) Trans. Roy. Soc. Canada, Sect. III, **3**, 27. 97—103 Vancouwer.

trockenen, indifferenten Gasstromes entfernt. Beim Erkalten erstarrte das Stearylchlorid zu einer festen, rein weißen Masse vom Schmp. 23°. Ausbeute 90 g.

Palmitylchlorid.

76,8 g Palmitinsäure und 53,7 g Thionylchlorid wurden analog 82 g Palmitylchlorid als hellbräunliche Flüssigkeit von öliger Konsistenz erhalten.

Oleylchlorid.

In der gleichen Weise wurden aus 28,2 g Ölsäure und 18 g Thionylchlorid ca. 30 g Oleylchlorid gewonnen. Das braune, ölige Produkt verfärbte sich beim Aufbewahren selbst unter Lichtabschluß zu einer immer dunkleren und bald schwarzen, nicht mehr verwendbaren Flüssigkeit.

Myristylchlorid.

Die nach analoger Einwirkung von 22,5 g Thionylchlorid auf 28,5 g Myristinsäure erhaltene Lösung wurde unter vermindertem Druck destilliert, wobei das überschüssige Thionylchlorid ohne weiteres in die Pumpe ging. Nach Abtrennung eines kleinen Vorlaufs destillierte das reine, völlig farblose Myristylchlorid bei Kp $_{14-15\ mm}$ 167—170° über.

Ausbeute: 21,5 g = 70% der Theorie.

Laurylchlorid.

25 g Laurinsäure wurden tropfenweise mit 22,5 g wasserhellem Thionylchlorid versetzt. Die gleich einsetzende, endotherme Reaktion wurde durch anfangs gelindes Erwärmen unterstützt und vervollständigt. Nach 3 Std. war die lebhafte Gasentwicklung beendet. Der Überschuß an Thionylchlorid wurde im Vacuum fortgenommen, worauf bei 11—12 mm Druck und 137—140° das reine Laurylchlorid als wasserhelle, leicht bewegliche Flüssigkeit in ca. 80%iger Ausbeute erhalten wurde.

Da die bei den synthetischen Versuchen anfallenden Reaktionsprodukte, wie die höheren Fettsäuren selbst, sämtlich in Wasser unlöslich sind, gründete sich die dadurch erschwerte Trennung bei der Aufarbeitung vor allem auf das verschiedene Verhalten gegen Lösungsmittel, beruhte also auf den Prinzipien der fraktionierten Kristallisation.

I. Acylderivate substituierter Benzoesäureester.

In der Reihe der synthetischen, lokalen Anaesthetika steht als eines der ältesten in vorderster Linie der p-Aminobenzoesäureaethylester, der unter dem Namen „Anaesthesin“ [12]) seit dem Jahre 1902 bis heute seinen Platz in der Therapie behaupten konnte. Als eigentlicher Träger seiner starken anaesthetischen Kraft ist die freie, paraständige Aminogruppe anzusehen, deren Verschluß eine mehr oder minder große Schwächung [13]), meist sogar — z. B. bei Anwesenheit einer sauren Gruppe im Molekül — ein völliges Verschwinden des anaesthesierenden Effekts bedeutet [14]). So besitzen auch die beiden dargestellten Fettsäureverbindungen keine anaesthesierenden Eigenschaften mehr.

Sie könnten aber, per os verabreicht, im Darmalkali die Stammsubstanz allmählich regenerieren und so eine lokale Anaesthesie in den tiefen Darmabschnitten ermöglichen.

Stearyl-p-aminobenzoesäure-aethylester.

Stearylchlorid gab man tropfenweise zur absoluten, benzolischen Lösung von 2 Aequivalenten Anaesthesin. Von der entstandenen Fällung filtrierte man nach Kochen am Rückflußkühler ab. Das Benzol wurde abdestilliert, der Rückstand in Chloroform mit eiskalter verdünnter Salzsäure und Wasser ausgeschüttelt, zur Trockene gedampft und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 106 °.

---

12) Pharmaz. Ztg. **47**, 356 (1902).
13) Ber. d. dtsch. pharmaz. Ges. **31**, 65 (1921).
14) Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 901 (1935).

Palmityl-p-aminobenzoesäure-aethylester.

Diese homologe Verbindung wurde gleichfalls in absolutem Benzol hergestellt. Schmp. 99 °.

Aus der Reihe der Aminobenzoesäurealkylester wurden dann noch die nächst höheren Homologen, der stärker wirksame Normal-Propylester als „Propaesin“ [15]) und vor allem der sehr stark anaethesierende Isobutylester unter dem Namen „Cycloform“ erfolgreich in den Arzneischatz eingeführt. Letzterem soll sogar eine leicht antiseptische Wirkung eigen sein [16]). Wenn schon beim Propyl-, erst recht beim Isobutylester die erhöhte Fettlöslichkeit, die Herantreten und Fixierung an die Nerven begünstigt, als Vorzug von Anaesthesin herausgestellt wird [17]), dürften die direkten Verbindungen mit den lipoidlöslichen hohen Fettsäuren nicht uninteressant sein.

Stearyl-p-aminobenzoesäure-n-propylester.

Die Einwirkung erfolgte auch in diesem Falle bei wasserfreiem Benzol als Lösungsmittel und einem Mol Aminobase im Überschuß. Der Schmp. der Nadeln lag bei 95 °.

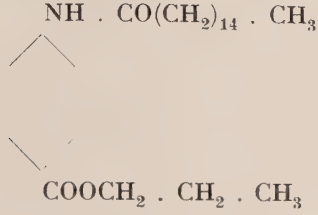
---

15) Dtsch. med. Wschr. **1908**, 2310.

16) A. Oswald: Chem. Konst. u. pharmakol. Wirk., S. 525. Berlin: Gebr. Borntraeger 1924.

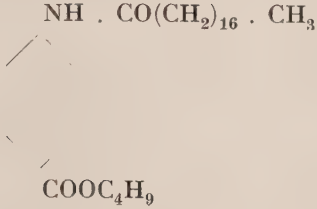
17) H. Thoms: Handb. d. prakt. u. wissensch. Pharmazie, VI, S. 564. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1927.

Palmityl-p-aminobenzoesäure-n-propylester.



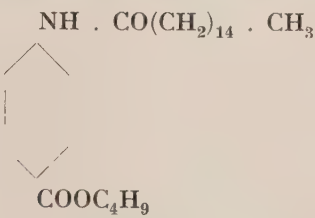
Analoge Reaktion von 1 Mol Palmitylchlorid mit 2 Mol Propaesin führte zu seidenglänzenden Nadeln vom Schmp. 90°.

Stearly-p-aminobenzoesäure-isobutylester.



Auch das Stearylderivat wurde bei überschüssigem Ester zur Salzsäurebindung dargestellt. Kleine Nadeln aus Alkohol. Schmp. 88°.

Palmityl-p-aminobenzoesäure-isobutylester.

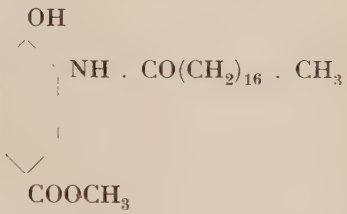


Unter gleichen Reaktionsbedingungen wurden aus Palmitylchlorid und dem doppelten Mol Cycloform kleine Nadelbüschel von Schmp. 83° erhalten.

Beim Verschluß der Aminogruppe durch die eingeführten Fettsäurereste ging das Anaesthesierungsvermögen dieser Verbindungen verloren.

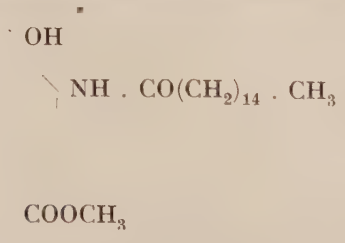
Als gleichfalls einfach gebautes Lokalanaesthetikum hat sich ein weiterer Amidooxyester erfolgreich durchzusetzen vermocht: der in p-Stellung aminierte und in m-Stellung hydroxylierte Benzoesäuremethylester (Orthoform) bezw. dann nach Vertauschung der beiden Gruppen in 3,4 Stellung: der p-Oxy-m-aminobenzoesäuremethylester, das heutige „Orthoform". Durch die zur Erzeugung der Anaesthesie nicht notwendige phenolische Hydroxylgruppe wirkt es außerdem noch kräftig antiseptisch.

N-Stearyl-3-amino-4-oxybenzoesäure-methylester.



Die Darstellung des Stearyl-Orthoforms erfolgte bei Anwendung eines zusätzlichen Mols Aminobase in Aether. Um die z. T. mit ausfallende neue Verbindung aus dem salzsauren Ester zu isolieren, wurde der abfiltrierte Rückstand nochmal ausgeäthert und die vereinigten Filtrate vom Lösungsmittel befreit. Durch mehrfaches Umkristallisieren gereinigt, kam der neue Stoff aus Alkohol in fettglänzenden Kleinkristallen vom Schmp. 118 °.

N-Palmityl-3-amino-4-oxybenzoesäure-methylester.



In der gleichen Weise wurden Palmitylchlorid und Orthoform-Base zur Umsetzung gebracht. Das bei gleicher Aufarbeitung gewonnene kristallinische Produkt zeigte einen Schmp. von 117 °.

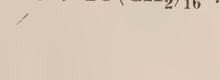
Auch hier erwies sich die freie NH_2-Gruppe als integrierender Bestandteil der anaesthesierenden Kraft, die durch die Acylierung aufgehoben wurde. Doch dürfte in pharmakologi-

scher Hinsicht der die antiseptische Wirkung bedingenden, intakten OH-Gruppe in dem neuen Molekülverband auf Grund der beträchtlich gesteigerten Lipoidlöslichkeit eine erhöhte physiologisch-aktive Bedeutung beizumessen sein.

Fehlt im Molekül des Orthoforms die m-ständige NH_2-Gruppe, so schwindet zwar die anaesthesierende Wirkung, es kommt aber dem restierenden p-Oxybenzoesäure-methylester nunmehr ein erheblich größerer bakterizider Effekt zu. Unter dem Namen „Nipagin" hat der Ester sich seit Jahren [18]) dank seiner hervorragenden bakteriziden Eigenschaf- als vorzügliches Konservierungsmittel und ausgesprochenes Antiseptikum bewährt. Da die bakterizide Wirkung häufig von dem Verhältnis der Wasser- und Lipoidlöslichkeit der Stoffe sichtbar beeinflußt wird, und die Aussicht auf eine kräftige bakterizide Wirkung umso günstiger ist, je geringer die Löslichkeit in Wasser [19]), erschien es von besonderem Interesse, in diesem Zusammenhang den Einfluß der typischen Fettsäuren zu untersuchen, zumal sie ja den Teilungskoeffizienten Öl/Wasser extrem zugunsten des Zählers verschieben.

Der

Stearyl-p-oxybenzoesäure-methylester



$O \cdot CO(CH_2)_{16} \cdot CH_3$

$COOCH_3$

wurde nach der Methode von A. Einhorn [20]) durch Reaktion von molaren Mengen Stearylchlorid und Nipagin in ätherischer Lösung bei Gegenwart von Pyridin als säureabspaltendem Mittel als geschmeidiger Ester erhalten. Das ausgefallene Pyridinchlorhydrat filtrierte man ab. Nach Verdampfen der Aether-Pyridin-Lösung im Vacuum fiel der neue Stoff aus Alkohol in glänzenden Blättchen vom Schmp. 75—76° an.

---

18) Pharmaz. Ztg. **32**, 496 (1926).
19) Apoth. Ztg. **43**, 670 (1928).
20) B. **44**, 3311 (1911).

Palmityl-p-oxybenzoesäure-methylester.

Das analog gewonnene Palmitylderivat kristallisierte in langen, seidigen Nadeln, die zwischen 69 u. 70° schmolzen.

II. Acylderivate substituierter Salicylsäureester.

Auch die Salicylsäure zeichnet sich durch eine deutlich antibakterielle Wirkung aus. Diese tritt jedoch bei Abwandlung des Moleküls — zu der die mangelhafte Verträglichkeit Anlaß gab — zurück gegenüber der antipyretisch-analgetischen Wirkung, deren physiologisches Optimum seit Jahrzehnten das Acetylderivat „Aspirin" darstellt, bezw. der spezifischen Wirkung bei Gelenkrheumatismus, die den durch Veresterung der Karboxylgruppe entstandenen Stoffen besonders eignet. Ein solcher, nach dem Nenckі'schen Salolprinzip gebaut, ist der p-Acetylaminophenylester der Salicylsäure, der als Antineuralgikum und Antirheumatikum unter dem Namen „Salophen" Eingang in die Therapie fand.

Bei der nachstehenden Versuchsreihe wurde von dem ihm zugrunde liegenden 4'-Amidosalol ausgegangen und die gesamte homologe Reihe der höheren Fettsäureverbindungen hergestellt. Der ausgesprochene Fettcharakter dürfte diese neuen Salicylsäureester — ihre Wirksamkeit in therapeutischen Ausmaßen vorausgesetzt — auch für eine äußere Behandlung besonders geeignet machen.

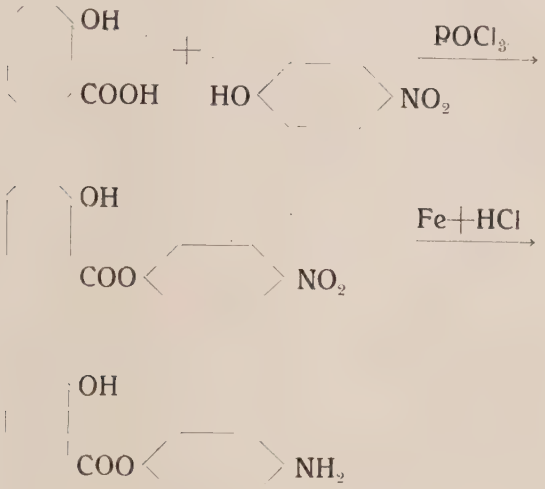
Der zu den Umsetzungen benötigte Ausgangsstoff wurde selbst präparativ dargestellt, den Angaben von Knecht[21]) im wesentlichen folgend.

p-Nitrophenol und Salicylsäure wurden bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid als wasserabspaltendem Kondensationsmittel in benzolischer Lösung erwärmt, wobei rasch sehr heftige Reaktion erfolgte. Das gereinigte Zwischenprodukt

21) Ullmann: Enzykl. d. techn. Chem. 8, S. 859. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1931.

(Schmp. = 148°) wurde in alkoholischer Lösung mit Eisenspänen und Salzsäure reduziert und gereinigt. Schmp. = 152°.

Synthese:



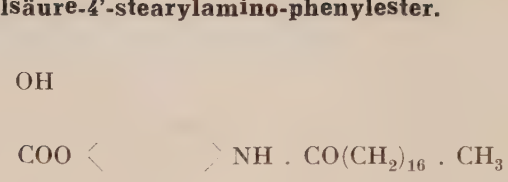
Eine Mischung aus 20,7 g Salicylsäure, 20,8 g p-Nitrophenol und 14 g Phosphoroxychlorid in 10 g Benzol wurde in einem 100 ccm Rundkolben 2 Stunden am Rückflußkühler hitzt. Dann wurde das Benzol abdestilliert, 20 ccm Wasser eingerührt, die Schmelze zerkleinert und nach Absaugen in eine Lösung von 12 g Natriumcarbonat in 180 ccm Wasser gegeben. Sie zerfiel zu einem hellen, grobkörnigen Pulver, das abgesaugt und zweimal aus Alkohol umkristallisiert wurde. Schmp. 148°.

Ausbeute: 33 g = 85% der Theorie.

Zur Reduktion wurde in die mit 20 g Eisenspänen versetzte Lösung von 20 g Nitro-Ester in 100 g 95%igen Alkohols bei Siedetemperatur unter öfterem Umschwenken innerhalb 5 Std. 60 g 32%ige HCl eingetropft, dann $^4/_5$ des Alkohols abdestilliert und mit Wasser auf 600 ccm verdünnt. Nach Kochen mit Tierkohle filtrierte man heiß und stellte zur Kristallisation in Eis. Das in schimmernden, weißen Kristallblättchen anfallende Chlorhydrat wurde in 300 ccm H_2O und wenig HCl heiß aufgenommen und durch Zugabe von 40 g Natriumacetat, gelöst in 80 ccm H_2O, die Base freigemacht. Das reine Produkt vom Schmp. 152° kristallisierte aus Alkohol in weißen, rhombischen Tafeln.

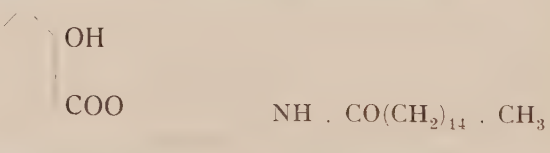
Ausbeute: 7 g = ca. 50% der Theorie.

Salicylsäure-4'-stearylamino-phenylester.



Nach Einwirkung von 1 Mol Stearylchlorid auf 1 Mol Amin in absolutem Benzol bei Gegenwart von Pyridin wurde das Lösungsmittel verjagt, die zurückbleibende Masse gut mit verdünnter eiskalter Salzsäure verrieben, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Als Vorreinigung erwies sich eine erste Kristallisation aus Benzol geeignet. Aus Alkohol nochmal umkristallisiert, wurde der neue Stoff in Nadelbüscheln vom Schmp. 137 ° erhalten.

Salicylsäure-4'-palmitylamino-phenylester.



Ebenfalls aus äquivalenten Mengen ließ sich die bei 127 ° schmelzende Palmitylverbindung darstellen.

Zum

Salicylsäure-4'-myristylamino-phenylester

führte die analoge Reaktion in benzolischer Lösung. Weiche Kristallnadeln aus Benzol. Schmp. 127 °.

Salicylsäure-4'-laurylamino-phenylester.

Es genügte auch, das Laurylchlorid auf die Aminobase in benzolischer Suspension einwirken zu lassen. Das neue Produkt kam aus Alkohol in harten Nadeln heraus. Schmp. 126°.

Um weiterhin zu Derivaten mit den günstigen Eigenschaften der physiologisch hochwirksamen Acetylsalicylsäure zu gelangen, wurde versucht, die neuen Fettsäureester noch anschließend zu acetylieren. So wurde z. B. die Palmitylverbindung dargestellt.

Acetylsalicylsäure-4'-palmitylamino-phenylester.

Es gelang die Acetylierung bei Anwendung eines Pyridin-Acetanhydrid-Gemisches. Die neue, gut kristallisierende Verbindung schmolz bei 143°.

Daß bei der stufenweisen Acylierung des Amidosalols tatsächlich zuerst die Aminogruppe angegriffen worden war, konnte bei den ersteren Verbindungen bestätigt werden: durch Ausbleiben der Azofarbstoff-Reaktion, sowie durch positiven Nachweis der freien OH-Gruppe mittels Eisen-3-chlorid, der dann nach erfolgtem Verschluß des phenolischen Hydroxyls auch negativ ausfiel.

III. Acylderivate von Arzneistoffen mit Phenolcharakter.

Unter den heute vielfach therapeutisch benutzten Phenolen gebührt dem Thymol, das stärker wirkt als Phenol und die Kresole [22]), ganz besondere Beachtung. Als antiseptischer Zusatz zu Mund- und Haarwässern, als Wirkstoff in expektorierenden Arzneizubereitungen (Thymianextrakt-Präparate), sowie als Darmparasiten und Eingeweidewürmer schädigendes Mittel spielt es in der internen wie externen Therapie eine bedeutende Rolle. Vor allem zur Darmdesinfektion wurde bereits als Fettsäureester des Thymols das Thymolpalmitat synthetisiert [23]) und physiologisch untersucht, wobei Ellinger und

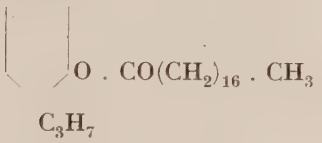
22) Meyer-Gottlieb: Die exper. Pharmakol., S. 635. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1925.

23) Mercks Jahresberichte XXXI/XXXII, 501—504 (1917/18).

Adler[24]) geringere Giftigkeit bei stärkerer Wirksamkeit feststellten.

So wurde nunmehr zur Erhöhung der antibakteriellen Kraft die Einführung der Stearinsäure in das Molekül vom 1-Methyl-4-isopropyl-phenol-(3) vorgenommen.

Stearyl-thymol.



Zu dem in Benzol gelösten Thymol wurde bei Gegenwart von Pyridin als säurebindendem Mittel die äquivalente Menge Stearylchlorid gegeben. Nach mehrstündiger Einwirkungsdauer auf dem siedenden Wasserbad wurde wie üblich aufgearbeitet und zur Reinigung wiederholt aus Alkohol umkristallisiert. Bei vorsichtiger Kristallisation konnte der reine Ester dann in Form glänzender, fettiger Blättchen erhalten werden. Schmp. 37°.

Bemerkenswert ist der deutlich kühlende Geschmack dieser neuen Verbindung.

Von den sonstigen, zahlreichen Körpern aus der Klasse der Phenole haben sich als starke Antiseptika das einwertige β-Naphthol, das zweiwertige Resorcin sowie das dreiwertige Pyrogallol in der Hautbehandlung eine Sonderstellung gesichert. Wenn auch die ihnen allen gemeinsame mehr oder minder starke Reizwirkung auf die Gewebszellen als unterstützender Heilfaktor in Betracht gezogen werden muß, so kann sie doch leicht zu protoplasmaschädigenden, lokalen Ätzungen oder sonstigen unerwünschten Nebenwirkungen führen, die z. B. beim β-Naphthol und Pyrogallol als Nierenschädigungen bekannt geworden sind.

So erzielt der Verschluß der freien phenolischen Hydroxyle mit den Resten hoher Fettsäuren eine mildere und nachhaltigere Heilwirkung im Kontakt mit der kranken Haut unter Vermeidung von Reizerscheinungen und Intoxikationen. Durch die relativ feste Bindung der enthaltenen, dermatologisch

24) Münch. med. Wschr. 1917, Nr. 17.

hochwirksamen Grundkörper sollen diese beim Aufbringen auf die erkrankten Hautpartien erst hier unter dem Einfluß der Gewebesäfte nach Maßgabe der allmählichen Abspaltung zur Wirkung gelangen. Außerdem dürfte bei Anwendung auf dermotherapeutischem Gebiet (z. B. in der Ekzemtherapie, bei parasitären Hautkrankheiten u. a. m.) die ausgesprochene Löslichkeit in fetten Ölen als günstiger Wertungsfaktor einzusetzen sein.

Stearyl-β-naphthol.

Unter Mitwirkung von Pyridin aus äquivalenten Mengen β-Naphthol und Stearylchlorid bereitet, wurde der neue Fettsäureester in charakteristisch silberglänzenden Kristallschuppen aus Alkohol kristallisiert. Schmp. 76°.

Palmityl-β-naphthol.

Als bei 71° schmelzende Kristallblättchen wurden sie gleichfalls aus molaren Mengen gewonnen.

Myristyl-β-naphthol.

Ebenso konnte auch die Myristylverbindung in Form fettiger Kristallnädelchen vom Schmp. 69° erhalten werden.

Lauryl-β-naphthol.

$$O \cdot CO(CH_2)_{10} \cdot CH_3$$

Nach vorstehender Methode in Benzol dargestellt und aus Alkohol umkristallisiert, schmolzen die sich fettig anfühlenden Kristalle bei 62°.

Di-Stearyl-1,3-dioxy-benzol.

$$O \cdot CO(CH_2)_{16} \cdot CH_3$$

$$O \cdot CO(CH_2)_{16} \cdot CH_3$$

Bei Einwirkung von der zur vollständigen Veresterung der Hydroxylgruppen notwendigen Menge Säurechlorid auf Resorcin in absolutem Aether unter dem chlorwasserstoff-abspaltenden Einfluß von Pyridin konnte ohne weiteres das Resorcin-distearat[25]) erhalten werden. Schm. 73°.

Di-Palmityl-1,3-dioxy-benzol.

$$O \cdot CO(CH_2)_{14} \cdot CH_3$$

$$O \cdot CO(CH_2)_{14} \cdot CH_3$$

In analoger Weise setzte man Resorcin mit dem doppelten Mol Palmitylchlorid zu dem neuen Di-Palmitylester um. Seidenglänzende Blättchen vom Schmp. 66°.

25) Als Mittel zur Herabsetzung des Stockpunktes von Schmierölen bereits namentlich ohne nähere Angaben erwähnt (F. P. 756640 = C. 34, I, 1920) doch der Vollständigkeit halber in diesem Zusammenhang näher beschrieben.

Di-Myristyl-1,3-dioxy-benzol.

$$O \cdot CO(CH_2)_{12} \cdot CH_3$$

$$O \cdot CO(CH_2)_{12} \cdot CH_3$$

Das Myristylderivat wurde unter Verzicht auf ein besonderes Lösungsmittel in überschüssigem Pyridin dargestellt, nach beendeter Reaktion in Benzol aufgenommen und in gewohnter Weise aufgearbeitet. Die glänzenden Kristallblätter zeigten einen Schmp. von 59°.

Di-Lauryl-1,3-dioxy-benzol.

$$O \cdot CO(CH_2)_{10} \cdot CH_3$$

$$O \cdot CO(CH_2)_{10} \cdot CH_3$$

Auch die Laurylverbindung wurde nur in einem Überschuß von Pyridin hergestellt und in Form langer Nadeln vom Schmp. 46° erhalten.

Tri-Palmityl-1, 2, 3-trioxy-benzol.

$$O \cdot CO(CH_2)_{14} \cdot CH_3$$

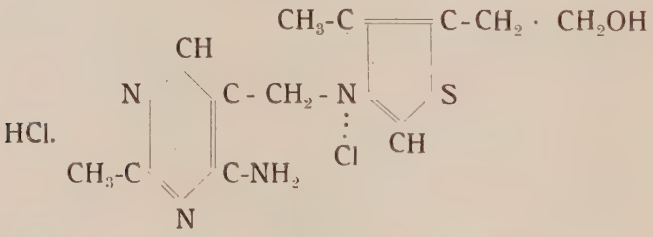
$$O \cdot CO(CH_2)_{14} \cdot CH_3$$

$$O \cdot CO(CH_2)_{14} \cdot CH_3$$

Zur Esterifizierung sämtlicher phenolischer Hydroxyle wurden 3 Mol Palmitylchlorid mit 1 Mol Pyrogallol in absolutem Aether bei Pyridingegenwart zur Umsetzung gebracht. Das neue Fettsäurederivat kristallisierte, mit Kohle aufgehellt und wiederholt aus Alkohol gereinigt, schließlich in typischen, glänzenden Kristallblättchen vom Schmp. 65°.

IV. Thiazol-Verbindungen höherer Fettsäuren.

Die Körperklasse der diesen heterocyclischen Fünferring enthaltenden Verbindungen ist pharmakologisch nur wenig untersucht[26]). Doch erscheinen die Thiazolverbindungen einer systematischen Einbeziehung in den Kreis der Arzneimittelsynthese wert, da ihnen eine erhebliche physiologische Wirksamkeit eigen sein kann. Das bestätigten z. B. die mannigfachen Arbeiten von H. P. Kaufmann und Mitarbeiter[27]), als es ihnen gelang, durch Einwirkung von nascierendem Rhodan auf cyclische Amine mit besetzter p-Stellung den Thiazolringschluß zu erzwingen. Diese Cyclisierung zu in 6-Stellung substituierten 2-Aminobenzthiazolen führte u. a. zur Auffindung eines Anaesthetikums, des 2-Amino-6-aethoxybenzthiazols, das in seiner Stärke etwa zwischen Cocain und Novocain steht.[28]) Es sei auch erwähnt, daß die durch die letztjährigen Fortschritte auf dem Gebiete der Vitamin-Chemie wesentlich geförderten Erkenntnisse über die Konstitution dieser biokatalytisch hochwirksamen Substanzen u. a. ergaben, daß im Vitamin B_1 nach Williams sich neben einem Aminopyrimidinsystem das Thiazolskelett vorgebildet findet[29]). Die endgültige Konstitution nach Windaus[30]) ist folgende:



Vitamin B_1

Als Beitrag zur Kenntnis substituierter Thiazole wurde die Einführung der Acylreste der höheren Fettsäuren in das Molekül des 2-Amidothiazols[31]) vorgenommen. Es dürfte nicht ohne Interesse sein, im Tierexperiment zu studieren, wie

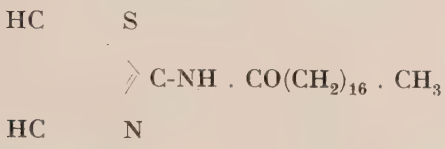
---

26) A. Oswald: Chem. Konst. u. pharmakol. Wirk., S. 427. Berlin: Gebr. Borntraeger 1924.
27) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **266,** 215 (1928).
28) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **1932,** S. 699.
29) Journ. Am. chem. Soc. **57,** 229—30 (1935).
30) Apoth. Ztg. **64,** 1178 (1936).
31) Bezügl. Nomenklatur vergl. Arch. Pharmaz. **266,** 204 (1928).

sich die Gegenwart einer Lipoid-Seitenkette an dem heterocyclischen Ringsystem physiologisch auswirkt.

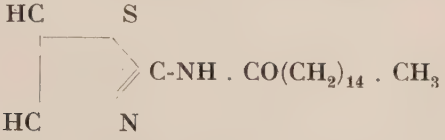
Es gelang, die zur Umsetzung benötigte Base (gelbliche Tafeln [32]) durch mehrfache Kristallisation aus siedendem Benzol unter Zusatz von Tierkohle in schneeweißen, glitzernden Kristalltafeln zu erhalten, denen ein der Substanz sonst hartnäckig anhaftender Merkaptangeruch völlig fehlte.

Stearyl-2-amido-thiazol.



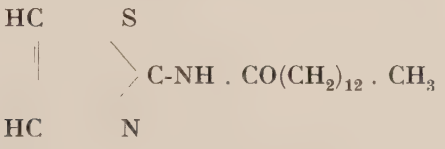
Das mit Benzol verdünnte Stearylchlorid wurde zu der in absolutem Benzol gelösten, doppelt molaren Menge des 2-Amidothiazols getropft und dann durch mehrstündiges Erhitzen die Reaktion vollendet. Aus dem zur Trockene gedampften Filtrat fiel nach Reinigung der neue Stoff in Form völlig geruchloser Nadeln vom Schm. 116° an.

Palmityl-2-amido-thiazol.



Die Darstellung erfolgte ebenfalls aus 2 Mol Base und 1 Mol Säurechlorid in wasserfreiem Benzol als Lösungsmittel. Aus Alkohol kristallisierte die neue Verbindung in weißen Nadeln. Schmp. 115°.

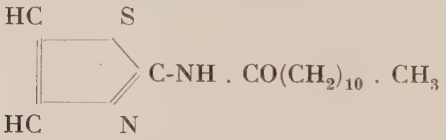
Myristyl-2-amido-thiazol.



32) V. Traumann, Ann. **249**, 36 (1888).

Auch der Myristylrest ließ sich in gleicher Weise durch 3—4stündiges Erhitzen der benzolischen Lösung am Rückflußkühler einführen. Nach erster Kristallisation aus Benzol wurden dann aus Alkohol schön ausgebildete, lange Nadeln erhalten. Schmp. 114°.

Lauryl-2-amido-thiazol.



Das Laurylchlorid brachte man ebenfalls mit dem doppelten Mol Amin in Aether zur Reaktion. Zum quantitativen Umsatz war hier 8stündiges Halten auf Siedetemperatur erforderlich. Lange, weiße, seidenglänzende Nadeln vom Schmp. 110°.

V. Acylderivate aromatischer Arsenverbindungen.

Bei den Versuchen zur Synthese lipoidlöslicher, cyclisch konfigurierter organischer Arsenverbindungen wurde von dem erst seit 1907 strukturell erkannten Atoxyl ausgegangen. Nachdem damals Ehrlich und Mitarbeiter[33]) festgestellt hatten, daß die Parallele zur Atoxylsynthese aus Anilin und Arsensäure nicht in der Acetanilid- sondern der Sulfanilsäure-Bildung zu erblicken war[34]), hat es nicht an Versuchen gefehlt, durch zahllose chemische Abwandlungen dieses wegen seiner spirochätiziden und vor allem trypanoziden Fähigkeiten wertvollen Grundkörpers zu therapeutisch wirksameren, insbesondere weniger giftigen Stoffen zu gelangen. Während die meisten Eingriffe bei dieser Aminophenylarsinsäure dystherapeutisch wirkten[35]), erwies sich auch hier die Acylierung als ein erfolgreiches Prinzip der Arzneimittelsynthese. So ist z. B. die Heilwirkung des Acetylarsanilats, in Form des Nasalzes als „Arsacetin" bekannt, bei erheblich verringerter Giftigkeit um ein Mehrfaches größer, als die des Atoxyls selbst[36]).

33) B. **40**, 3292 (1907).

34) K. H. Slotta: Grundriß d. mod. Arzneistoff-Synthese, S. 161. Stuttgart: Ferd. Enke 1931.

35) V. Fischl: Handb. d. Chemother., S. 417 u. 425. Leipzig: Georg Thieme 1934.

36) A. Oswald: Chem. Konst. u. pharmakol. Wirk., S. 683. Berlin: Gebr. Borntraeger 1924.

Ausgehend von der Auffassung, daß bei dem hohen Lipoidgehalt der Mikroorganismenzelle zur Aufnahme, Speicherung und Einwirkung eine stäker lipoid- als wasserlösliche Verbindung erforderlich ist, wurde nunmehr die Stearin-, Palmitin-, Myristin-, Laurin- sowie auch die Ölsäure in die zum Arsenrest p-ständige Aminogruppe der Arsanilsäure eingeführt. Durch Ausstattung dieses bei Protozoenerkrankungen wirksamen Grundmoleküls mit den Resten der in den Fetten und Ölen vorkommenden Fettsäuren wurde versucht, auf der Grundlage der im allgemeinen Teil dieser Arbeit entwickelten Arbeitshypothese zu Verbindungen mit erhöhten parasitiziden Eigenschaften zu gelangen. Dabei kann einmal das intakte Gesamtmolekül selbst auf Grund seiner erhöhten chemischen Verwandtschaft zu den Mikroparasiten oder sein biologisch wirksameres Umwandlungsprodukt in vivo — das durch Reduktion gebildete, entsprechende, ungespaltene Arsinoxyd vom Typus R·AsO — den therapeutischen Effekt auslösen an dem dann als verankernde „haptophore" Gruppe im Sinne Ehrlich's der Lipoidrest und als giftende „toxophore" Gruppe die aromatische Arsenkomponente beteiligt sein könnte.

Diese neuen Derivate sind als fettähnliche Substanzen sämtlich öllöslich, haben jedoch wie alle Verbindungen dieser Gruppe keinen bestimmten Schmelzpunkt.

Es dürfte ihnen wegen ihrer bemerkenswerten Haftfestigkeit im Lipoidsystem wahrscheinlich außer in therapeutischer auch in prophylaktischer Hinsicht im Sinne einer Dauer-Schutzwirkung ein besonderer Wert beizulegen sein. Vielleicht können diese Verbindungen auch zu perkutaner Applikation geeignet sein.

Ob und in welchem Ausmaß die langen Ketten der höheren Fettsäuren die erwarteten eutherapeutischen Funktionen auszuüben vermögen, welche tatsächlichen, antimikroben Heilfähigkeiten demnach dem neuen Fettsäure-Derivaten der p-Aminophenylarsinsäure zukommen und in welchem Molekül dieser Reihe die Wirkungskurve kulminiert, können erst eingehende pharmakologische und klinische Untersuchungen ergeben.

Die Synthese dieser „fett"-acylierten Verbindungen aus der Reihe der Monoarylarsinsäuren gelang erst — bei Unlöslichkeit des Ausgangsstoffes in allen üblichen, indifferenten organischen Lösungsmitteln — durch längere Einwirkung von überschüssigen Säurechloriden bei erhöhter Temperatur und Verwendung von absolutem Pyridin in großem Überschuß, als säurebindendes- und Lösungsmittel zugleich. Da diese Art der Darstellung stets zu einem Gemisch aus den Ausgangs-

materialien und der gesuchten neuen Verbindung führte, das dazu noch sehr stark verfärbt war, waren Trennung und Reinigung bei der Aufarbeitung nicht unwesentlich erschwert. Außerdem beanspruchten diese Versuche erhebliche Zeit. Doch konnten sämtliche erstrebten Verbindungen isoliert und rein weiß erhalten werden. Sie sind alle kristalliner Natur. Ihre Struktur wird durch folgende Formelbilder wiedergegeben:

4-Stearylaminophenyl-1-arsinsäure.

4-Palmitylaminophenyl-1-arsinsäure.

4-Oleylaminophenyl-1-arsinsäure.

4-Myristylaminophenyl-1-arsinsäure.

AsO_3H_2

$NH \cdot CO(CH_2)_{10} \cdot CH_3$

4-Laurylaminophenyl-1-arsinsäure.

Experimenteller Teil.

Stearyl-p-aminobenzoesäure-aethylester.

4,95 g Anaesthesin in 130 ccm absolutem Benzol werden mit einer benzolischen Lösung von 4,5 g Stearylchlorid versetzt und 3 Std. am Rückflußkühler erhitzt. Die durch Filtration vom salzsauren Ester getrennte Benzollösung wird abgedampft, der in Chloroform aufgenommene Rückstand nacheinander mit eisgekühlter, verd. Salzsäure und Wasser behandelt, getrocknet, vom Chloroform befreit und mehrfach aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Der Schmelzpunkt der langen, büschelartig angeordneten Nadeln liegt bei 106°.

29,2 mg Subst.: 80,6 mg CO_2, 27 mg H_2O.
$C_{27}H_{45}O_3N$ (431,36).
Ber.: C 75,12%, H 10,51%.
Gef.: C 75,28%, H 10,35%.

Palmityl-p-aminobenzoesäure-aethylester.

Analog wird aus 3,6 g Ester und 3 g Palmitylchlorid in Benzol die Palmitylverbindung hergestellt. Nach Behandeln der alkoholischen Lösung mit Kohle kristallisiert beim Erkalten der neue Stoff in schönen, großen Nadeln, die zu Büscheln vereinigt sind. Schmp. 99°.

46 mg Subst.: 125,9 mg CO_2, 42,1 mg H_2O
4,172 mg Subst.: 0,132 ccm N (22,5°, 748 mm)
$C_{25}H_{41}O_3N$ (403,33)
Ber.: C 74,56%, H 10,25%, N 3,47%
Gef.: C 74,65%, H 10,24%, N 3,60%.

Stearyl-p-aminobenzoesäure-n-propylester.

Nach Einwirkung von 3 g Stearylchlorid auf 3,6 g Propylester in 100 ccm Benzol wird durch Kristallisation aus Alkohol die stearylierte Verbindung in seidenglänzenden Nadeln erhalten. Schmp. 95°.

38,3 mg Subst.: 105,8 mg CO_2, 35,9 mg H_2O
4,453 mg Subst.: 0,125 ccm N (22,5°, 748 mm)
$C_{28}H_{47}O_3N$ (445,37)
Ber.: C 75,45%, H 10,63%, N 3,15%
Gef.: C 75,34%, H 10,49%, N 3,19%.

Palmityl-p-aminobenzoesäure-n-propylester.

Zur Darstellung erhitzt man die benzolische Lösung von 2,8 g Palmitylchlorid und 3,7 g Propaesin während 3 Std. auf dem Wasserbad. Bei gleicher Aufarbeitung fällt der neue Stoff in glänzenden Blättchen vom Schmp. 90° an.

50,6 mg Subst.: 139 mg CO_2, 46,6 mg H_2O
$C_{26}H_{43}O_3N$ (417,34)
Ber.: C 74,76%, H 10,38%
Gef.: C 74,92%, H 10,30%.

Stearyl-p-aminobenzoesäure-isobutylester.

Auch dieses Derivat wird nach der gleichen Methode aus 3,86 g Cycloform und 3 g Stearylchlorid in wasserfreiem Benzol dargestellt. Aus der mit Kohle behandelten alkoholischen Lösung kommt es in kleinen Nadeln heraus. Schmp. 88°.

37,4 mg Subst.: 104,2 mg CO_2, 35,3 mg H_2O
4,003 mg Subst.: 0,107 ccm N (22,5°, 748 mm)
$C_{29}H_{49}O_3N$ (459,39)
Ber.: C 75,77%, H 10,75%, N 3,05%
Gef.: C 75,98%, H 10.56%, N 3,04%.

Palmityl-p-aminobenzoesäure-isobutylester.

Gleiche Umsetzung von 1,7 g Base mit 1,3 g Palmitylchlorid führt zu kleinen Nadelbüscheln nach Kristallisation aus Alkohol. Schmp. 83°.

44,4 mg Subst.: 122,7 mg CO_2, 41,6 mg H_2O
$C_{27}H_{45}O_3N$ (431,36)
Ber.: C 75,12%, H 10,51%
Gef.: C 75,37%, H 10,48%.

N-Stearyl-3-amino-4-oxybenzoesäure-methylester.

1,8 g Stearylchlorid in 10 ccm absolutem Aether werden aus aufgesetztem Tropftrichter zu 2 g Orthoform, gelöst in 130 ccm Aether, gegeben, wobei sogleich das Chlorhydrat als

weißes, lockeres Kristallmehl sich auszuscheiden beginnt. Nach 4stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad am Rückfluß wird vom Ausgeschiedenen abfiltriert und der Filterrückstand nochmal ausgeäthert. Die vereinigten, schwach gelblich gefärbten Lösungen werden vom Aether befreit. Man hellt die alkoholische Lösung des rohen Esters durch Kochen mit Kohle auf und kristallisiert mehrfach um. Silbrig glänzende Kleinkristalle vom Schmp. 118°.

26,4 mg Subst.: 69,8 mg CO_2, 23,4 mg H_2O
3,844 mg Subst.: 0,113 ccm N (22°, 748 mm)
$C_{26}H_{43}O_4N$ (433,34)
Ber.: C 71,99%, H 9,99%, N 3,23%
Gef.: C 72,11%, H 9,92%, N 3,35%.

N-Palmityl-3-amino-4-oxybenzoesäure-methylester.

Die zusammengegebenen Lösungen von 1,8 g Palmitylchlorid in 10 ccm und 2,2 g Base in 150 ccm trockenen Aether werden zur Vervollständigung der Reaktion 4 Std. im Sieden erhalten, wobei für gute Kühlung gesorgt werden muß. Nach Abfiltrieren wird aus dem aus wechselnden Mengen Orthoformchlorhydrat und N-Palmityl-Orthoform bestehenden Niederschlag das letztere, neue Produkt mit Aether isoliert und diese Lösung zum ersten Filtrat gegeben. Dann wird mit gekühlter Salzsäure ausgeschüttelt, mit Wasser bis zur neutralen Reaktion nachgewaschen, der Aether getrocknet und abgedampft. Der Schmelzpunkt der Kristalle aus Alkohol liegt bei 117°.

40,9 mg Subst.: 106,7 mg CO_2, 34.9 mg H_2O
$C_{24}H_{39}O_4N$ (405,31)
Ber.: C 71,06%, H 9,69%
Gef.: C 71,15%, H 9,55%.

Stearyl-p-oxybenzoesäure-methylester.

Zu 1,5 g Nipagin M in 60 ccm wasserfreiem Aether und 1,5 g absolutem Pyridin tropft man unter Umschwenken eine Lösung von 3 g Stearylchlorid in 15 ccm Aether und erwärmt das Gemisch 4 Std. auf dem Wasserbade. Das ausgefallene Pyridinchlorhydrat wird abfiltriert und der Aether-Pyridin-Überschuß im Vacuum weggenommen. Aus Alkohol kristallisiert die neue Verbindung dann in seidigen, weichen Nadeln, die sich beim Abnutschen zu glänzenden Blättchen vereinigen. Schmp. 75—76°.

35,5 mg Subst.: 97,2 mg CO_2, 31,8 mg H_2O
$C_{26} H_{42} O_4$ (418,33)
Ber.: C 74,59%, H 10,12%
Gef.: C 74,67%, H 10,02%.

Palmityl-p-oxybenzoesäure-methylester.

Nach der gleichen Vorschrift läßt sich aus äquivalenten Mengen — 1,5 g Ester und 2,7 g Palmitylchlorid — das Palmityl-Nipagin darstellen. Lange, seidige Nadeln, die sich beim Absaugen zu fettglänzenden Kristallblättchen zusammenlegen. Schmp. 69—70°.

42,6 mg Subst.: 115,5 mg CO_2, 36,5 mg H_2O
$C_{24} H_{38} O_4$ (390,31)
Ber.: C 73,79%, H 9,81%
Gef.: C 73,94%, H 9,59%.

Salicylsäure-4'-stearylamino-phenylester.

Zu 2,3 g Amidosalol, warm in 130 ccm Benzol und 1 g Pyridin gelöst, gibt man unter Eiskühlung nach und nach 3 g Stearylchlorid. Das Reaktionsgemisch wird einige Zeit bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann zur Vervollständigung der Reaktion noch 3 Std. am Rückflußkühler erhitzt. Vom ausgeschiedenen Pyridinchlorhydrat wird nun abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der fest gewordene Rückstand unter jedesmaligem Absaugen mit eiskalter, verd. Salzsäure und Wasser gut verrieben. Das getrocknete Rohprodukt löst man unter Erwärmen in Alkohol und behandelt mit Kohle. Durch Umkristallisation aus Benzol und anschließend wieder Alkohol erhält man den neuen Stoff rein in weißen, zu Büscheln angeordneten Nadeln. Schmp. 137°.

46,8 mg Subst.: 129 mg CO_2, 37,7 mg H_2O
$C_{31} H_{45} O_4 N$ (495,36)
Ber.: C 75,11%, H 9,15%
Gef.: C 75,18%, H 9,01%.

Salicylsäure-4'-palmitylamino-phenylester.

Aus 2,3 g Amidobase, 1 g Pyridin und 2,7 g Säurechlorid in 150 Benzol wird in der vorher beschriebenen Weise das Palmitylaminophenylsalicylat in Form glänzender, seidenweicher Kristallblättchen gewonnen. Schmp. 127°.

34,2 mg Subst.: 93 5 mg CO_2, 26,7 mg H_2O
$C_{29} H_{41} O_4 N$ (467,33)
Ber.: C 74,47%, H 8,84%
Gef.: C 74,56%, H 8,73%.

Salicylsäure-4'-myristylamino-phenylester.

Nach 5stündiger Einwirkung von 1,15 g Base, 1,2 g Myristylchlorid in 0,5 g Pyridin und 100 ccm Benzol saugt man vom salzsauren Pyridin ab und entfernt aus dem Filtrat in der Kälte den Pyridinüberschuß mit verdünnter Salzsäure. Die benzolische Lösung wird hierauf mit verd. Natriumbicarbonatlösung neutralisiert, mit Wasser nachgewaschen, über geglühtem Natriumsulfat getrocknet, nach gelindem Erwärmen abfiltriert und zur Kristallisation gestellt. Aus Benzol umkristallisiert, stellt die Myristylverbindung fettglänzende, weiche, etwas verfilzte Nadeln vom Schmp. 127° dar.

36,7 mg Subst.: 99,4 mg CO_2, 27,8 mg H_2O
3,757 mg Subst.: 0,110 ccm N (23°, 757 mm)
$C_{27} H_{37} O_4 N$ (439,31)
Ber.: C 73,76%, H 8,49%, N 3,19%
Gef.: C 73,87%, H 8,47%, N 3,36%.

Salicylsäure-4'-laurylamino-phenylester.

1,1 g Laurylchlorid und 1,15 g Amidosalol, in 0,5 g Pyridin und 100 ccm Benzol suspendiert, bringt man durch 4stündiges Erhitzen am Rückflußkühler zur Reaktion. Die grünlich verfärbte Lösung wird nacheinander mit gekühlter Salzsäure, verd. Bicarbonatlösung und Wasser behandelt und über $Na_2 SO_4$ sicc. getrocknet. Das nach Verjagen des Benzols hinterbleibende Rohprodukt wird aus Alkohol unter Zusatz von Kohle gereinigt und in harten Kristallnadelbüscheln erhalten. Schmp. 126°.

38,3 mg Subst.: 102,6 mg CO_2, 27,4 mg H_2O
$C_{25} H_{33} O_4 N$ (411,27)
Ber.: C 72,94%, H 8,08%
Gef.: C 73,06%, H 8,00%.

Acetylsalicylsäure-4'-palmitylamino-phenylester.

1,17 g Palmitylamidosalol werden in 50 ccm absolutem Benzol und 1,2 g Pyridin gelöst und zum Verschluß der phenolischen Hydroxylgruppe 3 Std. mit Essigsäureanhydrid am Rückflußkühler erhitzt. Der nach dem Abdestillieren des Benzols erstarrte Rückstand wird mit eiskaltem Wasser und

verd. Salzsäure vom Pyridinacetat und überschüssigen Pyridin befreit, auf der Nutsche gut mit Wasser nachgewaschen und über Nacht im Vacuumexsiccator getrocknet. Nach öfterem Umkristallisieren erhält man die neue Verbindung aus Alkohol in reiner Form als seidige, leicht verfilzte Nadeln. Schmp. 143°.

34,7 mg Subst.: 93,2 mg CO_2, 25,9 mg H_2O
3,884 mg Subst.: 0,098 ccm N (22,5°, 757 mm)
$C_{31}H_{43}O_5N$ (509,34)
Ber.: C 73,04%, H 8,50%, N 2,75%
Gef.: C 73.25%, H 8,35%, N 2,90%.

Stearyl-thymol.

Zur Lösung von 2,7 g Thymol in 30 ccm Benzol und 2 g Pyridin werden langsam unter Umschwenken 5,4 g Stearylchlorid getropft, wobei sofort Pyridinhydrochlorid als weißer Niederschlag sich ausscheidet. Man läßt 4 Std. bei Wasserbadtemperatur reagieren, gießt darauf das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter und schüttelt mit eisgekühlter Salzsäure, Bicarbonatlösung und Wasser gut durch. Aus der über Natriumsulfat getrockneten Lösung wird das Benzol dann weitgehend abgedampft, der Rest unter vermindertem Druck verjagt und der nach Einstellen in eine Kältemischung festgewordene Rückstand aus Alkohol nach Behandeln mit Tierkohle durch immer wiederholte Kristallisation gereinigt. Das Thymolstearat kristallisiert schließlich rein in weißen, strahligen Kristallbüscheln, die getrocknet, den typischen Fettseidenglanz zeigen. Schmp. 37°.

52,5 mg Subst.: 155,6 mg CO_2, 54,1 mg H_2O
$C_{28}H_{48}O_2$ (416,37)
Ber.: C 80,71%, H 11,62%
Gef.: C 80,84%, H 11,53%.

Stearyl-β-naphthol.

2,7 g Stearylchlorid fügt man, mit wenig Benzol verdünnt, zu der Lösung von 1,3 g β-Naphthol in 150 ccm Benzol und 2 g Pyridin. Nach 4stündigem Erwärmen auf dem Wasserbad am Rückfluß wird das gesamte Pyridin als Hydrochlorid entfernt, aus der neutralisierten, getrockneten Lösung das Benzol im Vacuum verjagt und der verbliebene Rückstand aus Alkohol unter Zusatz von Kohle mehrfach umkristallisiert. Beim konstanten Schmelzpunkt von 76° läßt sich der neue Stoff in schönen, glänzenden Kristallblättchen erhalten.

52,8 mg Subst.: 158,6 mg CO_2, 48,4 mg H_2O
$C_{28}H_{42}O_2$ (410,33)
Ber.: C 81,89%, H 10,31%
Gef.: C 81,92%, H 10,26%.

Palmityl-β-naphthol.

Bei gleicher Arbeitsweise ergeben 2,5 Palmitylchlorid und 1,3 g β-Naphthol, im Pyridin-Benzolgemisch zur Reaktion gebracht, die gesuchte neue Verbindung in fettig schimmernden Blättchen. Schmp. 71°.

29,5 mg Subst.: 88,3 mg CO_2, 26,3 mg H_2O
$C_{26}H_{38}O_2$ (382,31)
Ber.: C 81,63%, H 10,02%
Gef.: C 81,63%, H 9,97%.

Myristyl-β-naphthol.

Der aus 1,3 g β-Naphthol und 2,2 g Myristylchlorid analog dargestellte Myristinsäure-β-naphthylester kristallisiert aus Alkohol in büschelartig angeordneten, sich fettig anfühlenden Nädelchen. Schmp. 69°.

38,6 mg Subst.: 115 mg CO_2, 33,4 H_2O
$C_{24}H_{34}O_2$ (354,27)
Ber.: C 81,29%, H 9,67%
Gef.: C 81,25%, H 9,68%.

Lauryl-β-naphthol.

In der vorstehend beschriebenen Weise kann auch der Laurylester aus 2 g Säurechlorid und 1,3 g β-Naphthol in Form fettiger, kleiner Kristallnädelchen gewonnen werden. Schmp. 62°.

31,2 mg Subst.: 92,5 mg CO_2, 25,9 mg H_2O
$C_{22}H_{30}O_2$ (326,23)
Ber.: C 80,93%, H 9,27%
Gef.: C 80,86%, H 9,29%.

Di-Stearyl-1,3-dioxy-benzol.
(Resorcin-distearat.)

Auf 1 g Resorcin, in 50 ccm Aether und 2,5 g Pyridin gelöst, läßt man 5,4 g Stearylchlorid, verdünnt mit 10 ccm Aether, 2 Std. bei Wasserbadwärme einwirken. Dann wird in üblicher Weise weiter behandelt, schließlich das Lösungsmittel abgedampft und nach Aufhellung mit Tierkohle aus alkoholischer

Lösung umkristallisiert. Glänzende, geschmeidige Blättchen vom Schmp. 73°.

33,1 mg Subst.: 94,9 mg CO_2, 35,1 mg H_2O
$C_{42}H_{74}O_4$ (642,58)
Ber.: C 78,43%, H 11,61%
Gef.: C 78,19%, H 11,86%.

Di-Palmityl-1,3-dioxy-benzol.
(Resorcin-dipalmitat.)

Die analag aus 1 g Resorcin und 5 g Palmitylchlorid hergestellte und gereinigte Palmitylverbindung kristallisiert in Form seidenglänzender Kristallblättchen. Der geschmeidige Ester schmilzt bei 66°.

34,9 mg Subst.: 99,7 mg CO_2, 35,7 mg H_2O
$C_{38}H_{66}O_4$ (586,51)
Ber.: C 77,75%, H 11,34%
Gef.: C 77,91%, H 11,44%.

Di-Myristyl-1,3-dioxy-benzol.
(Resorcin-dimyristat.)

Zu einer Lösung von 0,8 g Resorcin in 6 g absolutem Pyridin gibt man unter Kühlung allmählich 3,6 g Myristylchlorid. Nach 4stündiger Einwirkung im siedenden Wasserbad wird das erkaltete Reaktionsgut in Benzol aufgenommen, mit gekühlter Salzsäure bei guter Innenkühlung durch eingeworfene Eisstückchen vom Pyridin befreit und wie vorstehend weiter verarbeitet. Die glänzenden, sich fettig anfühlenden Blättchen, aus Alkohol und Kohle kristallisiert, zeigen einen Schmp. von 59°.

45,8 mg Subst.: 129,6 mg CO_2, 44,2 mg H_2O
$C_{34}H_{58}O_4$ (530,45)
Ber.: C 76,95%, H 11,03%
Gef.: C 77,17%, H 10,80%.

Di-Lauryl-1,3-dioxy-benzol.
(Resorcin-dilaurinat.)

Ebenso wird bei der Darstellung aus 0,6 g Resorcin und 2,4 g Laurylchlorid in 5 g Pyridin verfahren. Aus Alkohol kristallisiert die neue Verbindung in fächerförmig ausgebildeten, langen Nadeln vom Schmp. 46°.

40,2 mg Subst.: 111,5 mg CO_2, 37,8 mg H_2O
$C_{30}H_{50}O_4$ (474,39)
Ber.: C 75,89%, H 10,63%
Gef.: C 75,64%, H 10,52%.

Tri-Palmityl-1, 2, 3-trioxy-benzol.
(Pyrogallol-tripalmitat.)

1,1 g Pyrogallol werden in 35 ccm Aether gelöst und nach Zufügen von 3,5 g Pyridin mit 7,4 g Palmitylchlorid in 15 ccm Aether versetzt. Nach 6stündigem Erwärmen am Rückflußkühler arbeitet man in üblicher Weise auf. Beim Verdunsten hinterläßt der Aether eine beim Erkalten fest werdende Masse. Mit Kohle entfärbt, kommt nach oft wiederholter Umkristallisation der neue Stoffe aus Alkohol in weißen, fettglänzenden Blättchen vom Schmp. 65°.

32,8 mg Subst.: 92,6 mg CO_2, 33,2 mg H_2O
$C_{54}H_{96}O_6$ (840,75)
Ber.: C 77,08%, H 11,51%
Gef.: C 77,00%, H 11,33%.

Stearyl-2-amidothiazol.

In eine Lösung von 2 g 2-Amidothiazol in 140 ccm absolutem Benzol werden 3 g Stearylchlorid, in 10 ccm Benzol gelöst, eingetropft. Das Reaktionsgemisch wird nach 4stündigem Sieden heiß filtriert, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 116°.

31,4 mg Subst.: 79,3 mg CO_2, 29,1 mg H_2O
$C_{21}H_{38}ON_2S$ (366,37)
Ber.: C 68,78%, H 10,45%
Gef.: C 68,88%, H 10,37%.

Palmityl-2-amidothiazol.

Aus 2,4 g Base und 3,3 g Palmitylchlorid in 150 ccm Benzol erhält man nach Umkristallisation aus Alkohol weiße Nadeln vom Schmp. 115°.

29,1 mg Subst.: 72 mg CO_2, 26,2 mg H_2O
$C_{19}H_{34}ON_2S$ (338,34)
Ber.: C 67,39%, H 10,13%
Gef.: C 67,47%, H 10,07%.

Myristyl-2-amidothiazol.

2 g Myristylchlorid werden mit 1,6 g Base in 150 ccm Benzol bei Wasserbadtemperatur zur Reaktion gebracht. Die vom Chlorhydrat abfiltrierte benzolische Lösung wird mit Kohle aufgehellt und zur Kristallisation gestellt. Die so erhaltene Myristylverbindung kristallisiert dann aus Alkohol in besonders schön ausgebildeten, langen Nadeln. Schmp. 114°.

32,1 mg Subst.: 77,5 mg CO_2, 27,8 mg H_2O
$C_{17}H_{30}ON_2S$ (310,31)
Ber.: C 65,74%, H 9,74%
Gef.: C 65,84%, H 9,69%.

Lauryl-2-amidothiazol.

Man läßt 2,2 g Säurechlorid und 2 g Base in 150 ccm siedendem Aether einige Stunden reagieren, zieht den Filterrückstand kurz mit heißem Benzol aus und dampft die vereinigten Lösungen zur Trockene. Unter Zusatz von Tierkohle wird aus Alkohol gereinigt. Glänzende, rein weiße, lange Nadeln vom Schmp. 110°.

34,7 mg Subst.: 81,2 mg CO_2, 28,7 H_2O
10,269 mg Subst.: 8,38 mg $BaSo_4$
$C_{15}H_{26}ON_2S$ (282,28)
Ber.: C 63,77%, H 9,28%, S 11,36%
Gef.: C 63,82%, H 9,25%, S 11,21%.

Stearyl-4-aminophenyl-1-arsinsäure.

Zu der erkalteten Lösung von 4,4 g Arsanilsäure in 60 ccm absolutem Pyridin werden bei Eiskühlung allmählich 12 g Stearylchlorid unter ständigem Umschwenken zugetropft, wobei sogleich das feste Additionsprodukt ausfällt. Die gallertartige Masse wird während 8 Std. im Ölbad bei einer Badtemperatur um 150° am Rückflußkühler erhitzt. Das bräunlicheReaktionsgemisch wird dann nach dem Erkalten wiederholt in eiskalter, verd. Salzsäure suspendiert und abgenutscht, bis alles überschüssige Pyridin, das gebildete Chlorhydrat und noch unveränderte Arsanilsäure entfernt sind. Zuletzt wäscht man auf der Nutsche mehrfach mit Wasser nach und trocknet dann im Vacuumexsiccator. Dann wird durch erschöpfende Aetherextraktion der Überschuß der Fettkomponente weggenommen und das derart isolierte Rohprodukt durch wiederholte Reinigung aus Alkohol und Kohle aufgehellt. Nach mehr-

facher Umkristallisation endlich kann der neue Stoff dann in rein weißer Form kristallisiert erhalten werden.

Er läßt sich, ohne zu schmelzen, bis 260° erhitzen. Im Kupferblock wurde festgestellt, daß sein Zersetzungspunkt bei 300° liegt.

28,2 mg Subst.: 61,8 mg CO_2, 21,6 mg H_2O
13,84 mg Subst.: 4,205 mg $Mg_2As_2O_7$
$C_{24}H_{42}O_4NAs$ (483,30)
Ber.: C 59,59%, H 8,75%, As 15,51%
Gef.: C 59,77%, H 8,62%, As 14,67%.

Palmityl-4-aminophenyl-1-arsinsäure.

In der vorstehend beschriebenen Weise wird aus 4,4 g Arsanilsäure und 11 g Palmitylchlorid das Palmitylarsanilat in Form weißer Kristallnädelchen erhalten. Zers.p. ca. 300°.

60 mg Subst.: 128 mg CO_2, 44,4 mg H_2O
$C_{22}H_{38}O_4NAs$ (455,26)
Ber.: C 57,98%, H 8,41%
Gef.: C 58,18%, H 8,28%.

Oleyl-4-aminophenyl-1-arsinsäure.

Das durch Einwirkung von 12 g Oleylchlorid auf 4,4 g Arsanilsäure gewonnene Reaktionsprodukt ist besonders schwer von den anhaftenden Verunreinigungen zu befreien. Doch resultiert nach fortgesetzten Kristallisationen aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle schließlich in minimaler Ausbeute ein reiner Stoff in weißen, etwas glänzenden Kristallblättern mit einem Zersetzungspunkt von ca. 290°.

34,2 mg Subst.: 75,2 mg CO_2, 25,3 mg H_2O
$C_{24}H_{40}O_4NAs$ (481,28)
Ber.: C 59,84%, H 8,37%
Gef.: C 59,97%, H 8,27%.

Myristyl-4-aminophenyl-1-arsinsäure.

Bei gleicher Arbeitsmethode aus 4,4 g Arsanilsäure und 10 g Myristylchlorid hergestellt, kristallisiert dieser neue Stoff aus Alkohol letztlich in schimmernden Kleinkristallen. Zers.p. ca. 300°.

35,2 mg Subst.: 72,7 mg CO_2, 25,5 mg H_2O
14,56 mg Subst.: 5,02 mg $Mg_2As_2O_7$
$C_{20}H_{34}O_4NAs$ (427,23)
Ber.: C 56,18%, H 8,02%, As 17,55%
Gef.: C 56,33%, H 8,10%, As 16,65%.

Lauryl-4-aminophenyl-1-arsinsäure.

Das Laurylderivat läßt sich analog aus 4,4 g Arsanilsäure und 8,7 g Säurechlorid darstellen. Weiße, fettige Kleinkristalle. Zers.p. ca. 300°.

46,1 mg Subst.: 91,7 mg CO_2, 30,8 mg H_2O
$C_{18}H_{30}O_4NAs$ (399,20)
Ber.: C 54,11%, H 7,58%
Gef.: C 54,25%, H 7,47%.

Vorstehende Arbeit wurde im Institut für Pharmazie und chemische Technologie der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i/W. auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. H. P. Kaufmann ausgeführt.

Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle dem Direktor des Instituts, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Kaufmann für das mir bei Förderung meines Studiums erwiesene Wohlwollen sowie für die Anregung zu dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Hans Eikermann, Sohn des Konstrukteurs Johann Eikermann und seiner Ehefrau Therese geb. Wüst, wurde am 5. Juli 1910 zu Essen geboren.

Dort trat ich nach vierjährigem Besuch der Volksschule 1920 in die Sexta der Krupp-Oberrealschule ein. Von Ostern 1925 ab weilte ich an dem neu angegliederten Reform-Realgymnasium, das ich Ostern 1929 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Am 1. April des gleichen Jahres begann ich in der Marienapotheke zu Essen meine zweijährige Praktikantenzeit und bestand März 1931 die pharmazeutische Vorprüfung in Düsseldorf mit der Note „gut". Nach einem Assistentenjahr in der Einhorn-Apotheke zu Essen bezog ich zum S. S. 1932 die Westfälische Wilhelms-Universität in Münster, an der ich am 2. Mai 1934 das pharmazeutische Staatsexamen mit dem Prädikat „sehr gut" bestand.

Ich arbeitete anschließend organisch-präparativ sowie elementar-analytisch und begann im Frühjahr 1935 unter Leitung von Prof. Dr. H. P. Kaufmann die vorliegende Arbeit.

Meine Lehrer waren die Herren Professoren: Benecke, Hannig, Kaufmann, Schenck, G. Schmidt, Senftleben